

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014153451/04, 26.12.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.12.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 26.12.2014

(45) Опубликовано: 10.02.2016 Бюл. № 4

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2461543 C1, 20.09.2012. RU 2495865 C1, 20.10.2013. Iqbal Z. et al., Different practical approaches to synthesise paracetamol from indigenous sources, PAKISTAN JOURNAL OF SCIENCE, 2003, vol.55, no.1-2, p.29-33. CN 1569819 A, 26.01.2005.

Адрес для переписки:

620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, УрФу,
Центр интеллектуальной собственности, Маркс
Т.В.

(72) Автор(ы):

Азев Юрий Алексеевич (RU),
Чарушников Кирилл Александрович (RU),
Гибор Алексей Михайлович (RU),
Ермакова Ольга Сергеевна (RU),
Бакулев Василий Алексеевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования "Уральский
Федеральный университет имени первого
Президента России Б.Н. Ельцина" (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПАРАЦЕТАМОЛА

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения п-ацетиламинофенола (парацетамола) и может быть использовано в области органической химии и медицине. Для получения парацетамола осуществляют каталитическое гидрирование п-нитрозофенола над катализаторами Pd/C или Ni-Re при 20-70°C одновременно с процессом

ацетилирования в водном этаноле или водном изопропанол в присутствии уксусного ангидрида. Технический результат - усовершенствованный способ получения п-ацетиламинофенола, проводимый при использовании дешевых растворителей и позволяющий достичь высокого выхода продукта. 6 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 574 733** (13) **C1**

(51) Int. Cl.

C07C 233/25 (2006.01)

C07C 231/10 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2014153451/04, 26.12.2014**

(24) Effective date for property rights:
26.12.2014

Priority:

(22) Date of filing: **26.12.2014**

(45) Date of publication: **10.02.2016** Bull. № 4

Mail address:

**620002, g. Ekaterinburg, ul. Mira, 19, UrFu, Tsentr
intellektual'noj sobstvennosti, Marks T.V.**

(72) Inventor(s):

**Azev Jurij Alekseevich (RU),
Charushnikov Kirill Aleksandrovich (RU),
Gibor Aleksej Mikhajlovich (RU),
Ermakova Ol'ga Sergeevna (RU),
Bakulev Vasilij Alekseevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego
professional'nogo obrazovanija "Ural'skij
Federal'nyj universitet imeni pervogo Prezidenta
Rossii B.N. El'tsina" (RU)**

(54) **METHOD FOR PRODUCING PARACETAMOL**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: producing paracetamol involves the catalytic hydrogenation of p-nitrosophenol with Pd/C or Ni-Re catalysts at 20-70°C in a combination with acetylation in aqueous ethanol or aqueous isopropanol

in the presence of acetic anhydride.

EFFECT: advanced method for producing p-acetylamino-phenol using inexpensive solvents and ensuring a high product yield.

6 ex

Изобретение относится к области органической химии, а именно к способу получения п-ацетиламинофенола I (парацетамол), который обладает анальгезирующим действием и является составной частью ряда лекарственных препаратов.

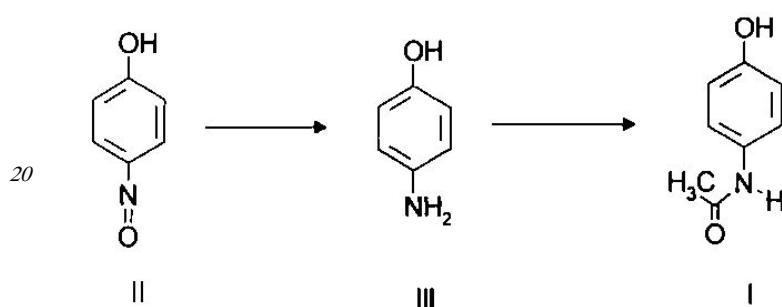
Известны, защищенные патентами, способы получения п-ацетиламинофенола из различных производных фенола или анилина. Так, при нагревании п-аминофенилацетата в течение 5 часов при температуре 120°C образуется парацетамол с выходом 43% [1].

При нагревании 4-ацетоксиацетофенона в смеси с серой, водным аммиаком получен п-ацетиламинофенол с выходом 61% [2].

Одноступенчатое восстановление-ацетилирование п-нитрофенола осуществлено при взаимодействии его с тиоацетатом калия в присутствии тритона X-405 [3]. При этом выход п-ацетиламинофенола составляет 80%.

Наиболее близкими к заявляемому способу по исходному сырью и его химическим превращениям являются синтезы парацетамола из п-нитрозофенола II (схема 1), описанные в патентах [4, 5].

Схема 1



Способ, описанный в [4], реализуют путем каталитического гидрирования п-нитрозофенола водородом в растворе этилацетата в присутствии Pd-содержащего катализатора при температурах 20-45°C и последующим ацилированием уксусным ангидридом без выделения промежуточного п-аминофенола.

Для реализации способа, описанного в патенте [5], используют более дешевый промышленно доступный катализатор Ni-Ренея. Однако в этом случае для осуществления процесса гидрирования требуется более высокая температура 65-70°C.

В обоих способах образующийся п-аминофенол без выделения из реакционной массы ацилируют уксусным ангидридом с образованием целевого парацетамола с выходом 80-85%, считая на исходный п-нитрозофенол.

Существенным недостатком указанных способов является использование пожароопасного, токсичного и дорогостоящего растворителя - этилацетата (этиловый эфир уксусной кислоты).

Действительно используемый в способах [4, 5] этилацетат имеет максимально допустимую концентрацию в воздухе (ПДК) 0,04%, а температуру вспышки - 2,2°C [6]. В то же время значительно более доступный растворитель - этиловый спирт менее токсичен (ПДК 0,1%) и существенно менее пожароопасен (температура вспышки этанола 12,2°C). Кроме того, ликвидация возгораний этанола более проста, т.к. он в отличие от этилацетата смешивается с водой в любых соотношениях. Поскольку этилацетат получают из уксусной кислоты и этанола, то очевидно, что последний является более доступным и дешевым растворителем.

В то же время в условиях лаборатории установлено, что при получении парацетамола с использованием обычно широко используемых доступных растворителей: этиловых (или изопропилового) спиртов аналогично методам [4, 5] имеет место образование трудно разделимых смесей продуктов. Это, по-видимому, связано с тем, что

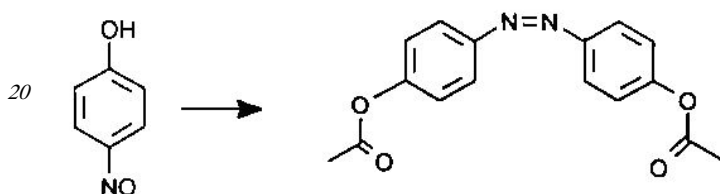
образующийся при восстановлении нитрозофенола высоко реакционно-способный п-аминофенол способен вступать в спиртах в условиях реакции гидрирования в различные побочные превращения.

Задачей настоящего изобретения является разработка каталитической системы для осуществления реакции гидрирования одновременно с ацелированием и получения качественного целевого продукта с высоким выходом при использовании дешевых доступных растворителей.

Однако перспективы решения поставленной задачи являются далеко неочевидными, поскольку известно, что изменение даже одного из параметров (растворителя) требует подбора других параметров каталитической системы (катализатор, температура реакции).

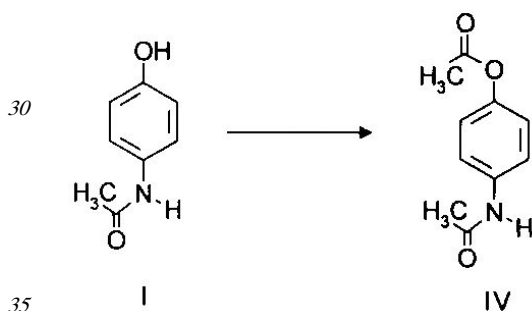
Так было установлено, что при гидрировании п-нитрозофенола в диоксане при 40-45°C в присутствии уксусного ангидрида над катализатором Ni-Re реакция гидрирования через 2-2,5 часа прекращается (происходит полное превращение исходного нитрозопроизводного). Однако в качестве основного продукта из реакционной массы выделено производное диазобензола (схема 2, пример 1).

Схема 2



В условиях лаборатории было также установлено, что при нагревании парацетамола в изопропиловом спирте в присутствии уксусного ангидрида происходит быстрое (0.5-1 час) его превращение в диацетильное производное IV (схема 3, пример 2).

Схема 3



В то же время экспериментально установлено, что при нагревании парацетамола в изопропиловом спирте в присутствии уксусного ангидрида с добавлением воды образования диацетильного производного не происходит (пример 3).

Поставленная задача решается описываемым способом получения парацетамола I, который заключается в том, что процесс каталитического гидрирования проводят одновременно с процессом ацелирования в присутствии уксусного ангидрида в водном этаноле или водном изопропанол.

Количество используемого для ацелирования уксусного ангидрида определялось экспериментально. Для полного эффективного связывания образующегося аминофенола достаточно добавления 2.0-кратного избытка уксусного ангидрида по отношению к исходному п-нитрозофенолу.

Во избежание потерь целевого продукта при его выделении количество добавленной воды не должно превышать объем воды, необходимый для перекристаллизации

образующегося парацетамола (5-7 мл воды на 1 г парацетамола).

Наличие воды в реакционной массе не только предотвращает ацетилирование по оксигруппе образующегося аминифенола, но и позволяет просто контролировать конец отгонки спиртов по окончании процесса гидрирования-ацетилирования (по резкому изменению температуры после окончания отгонки спиртов) и тем самым избежать перегрева реакционной массы при выделении целевого продукта.

Для реализации предлагаемого способа гидрирования-ацетилирования в водных спиртах могут быть использованы различные типы катализаторов:

- Pd/C (палладий на угле, 5-10%).

- Ni-Re.

Поскольку палладиевые катализаторы более активны, то в случае их использования реакцию гидрирования-ацетилирования можно осуществить при температурах 20-40°C, тогда как для реализации процесса над менее активным катализатором Ni-Re необходима температура 60-70°C.

Таким образом, предлагаемый способ гидрирования п-нитрозофенола в водных спиртах в присутствии уксусного ангидрида, с одной стороны, позволяет защитить ацетильной группой образующийся п-аминофенол от побочных реакций, а с другой стороны, добавление воды предотвращает образование побочного диацетильного производного IV. При этом образующийся в ходе процесса гидрирования-ацетилирования п-ацетиламинофенол является конечным целевым продуктом. Следует отметить, что предлагаемый способ позволяет использовать дешевый товарный гидролизный 96%-ный (с 4%-ным содержанием воды) этиловый спирт.

Окончание реакции гидрирования-ацетилирования (полноту превращения исходного нитрозофенола) определяют по реакции Либермана [7] на отсутствие в реакционной смеси соединения, содержащего нитрозогруппу (пример б).

Целевой продукт - парацетамол выделяют известными методами, в том числе фильтрацией от катализатора, отгонкой соответствующего спирта, охлаждением водного раствора и фильтрованием целевого продукта.

Идентичность образцов целевого продукта, полученного предлагаемым способом и ацилированием заведомого п-аминофенола, подтверждена совпадением температуры плавления соответствующих образцов и отсутствием температурной депрессии, для пробы смешения. ПМР спектры сравниваемых образцов полностью идентичны.

Описываемый способ получения парацетамола по сравнению с известными имеет следующие преимущества:

1. Предлагаемые для получения парацетамола растворители: этанол или изопропанол менее пожароопасны, менее токсичны, дешевы, производятся отечественной промышленностью и могут быть легко регенерированы и многократно использованы.

2. Предлагаемый способ позволяет использовать различные типы катализаторов в зависимости от возможностей производства.

3. Предлагаемый способ получения парацетамола позволяет осуществить в одном реакторе процессы гидрирования нитрозофенола и одновременно ацетилирование образующегося аминифенола с образованием целевого парацетамола.

4. Внедрение одnoreакторного процесса гидрирования-ацетилирования позволяет исключить стадии выделения и очистки промежуточного п-аминофенола, связанных с необходимостью очистки сточных вод, что уменьшает расход реагентов и существенно упрощает технологическую схему.

5. Окончание реакции гидрирования-ацетилирования контролируется по чувствительной и простой аналитической реакции на нитрозогруппу, что исключает

перерасход электроэнергии и положительно влияет на качество целевого продукта. Техническим результатом является блокирование побочного процесса диацетилирования при одновременном проведении реакций гидрирования и ацетилирования в водных спиртах в присутствии уксусного ангидрида.

5 Пример 1. Гидрирование п-нитрозофенола на Ni-Re в диоксане

0.8 г п-нитрозофенола, 0.8 г пасты Ni-Re, промытой диоксаном и отжатой на фильтре Ni-Re, 50 мл диоксана, 3.5 мл уксусного ангидрида и 1 мл триэтиламина перемешивали в стальном реакторе при 45-45°C под давлением водорода 2.5-3.0 атм. Методом тонкослойной хроматографии было установлено, что полное превращение исходного
10 происходит по истечении 2-х часов. Катализатор отфильтровывали. Растворитель отгоняли в вакууме до вязкого осадка. К остатку добавляли 3-5 мл ледяной воды и перемешивали в течение 1 часа. Образовавшийся осадок желтого цвета отфильтровывали. Полученный осадок перемешивали в 5 мл горячего (65-70°C) этанола и отфильтровывали. Получили 0.42 г желтого осадка с т.пл. 185-187°C. Масс-спектр:
15 m/z 298 (30%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.33 (с, 6H, $2\times\text{COCH}_3$), 7.33 (д, 4H, $J=8.6$ Гц), 7.94 (д, 4H, $J=8.6$ Гц).

Пример 2. Ацетилирование парацетамола уксусным ангидридом

0.1 г парацетамола кипятят в 5 мл изопропилового спирта в присутствии 0.1 мл уксусного ангидрида в течение 0.5 часа. По данным анализа реакционной массы методом
20 ТСХ с использованием в качестве «свидетелей» заведомых образцов парацетамола I и диацетильного производного IV установлено, что исходный парацетамол полностью превращается в диацетильное производное.

Пример 3. Реакция парацетамола с уксусным ангидридом в водном спирте

0.1 г парацетамола кипятят в 5 мл изопропилового спирта в присутствии 0.1 мл уксусного ангидрида и 1 мл воды в течение 0.5 часа. По данным анализа реакционной
25 массы методом ТСХ с использованием заведомых образцов парацетамола I и диацетильного производного IV установлено, что исходный парацетамол остается в реакционной массе без изменения.

30 Пример 4. Получение п-ацетиламинофенола с использованием катализатора Pd/C

В металлический реактор емкостью 1 л, снабженный перемешивающим устройством, гильзой для термометра, манометром, газоподводящими трубками и рубашкой, подключенной к водяному термостату для нагрева и охлаждения реакционной массы, загружают 2.0 г (16.2 ммоль) п-нитрозофенола в 100 мл этанола (или изопропанола),
35 0.1 г Pd/C (10%), 3,3 г (32.4 ммоль) уксусного ангидрида, 5-7 мл воды. Реакционную смесь перемешивают под давлением водорода 2.0-4.0 атм водорода при температуре 20-40°C в течение 0.5-2.0 часов. При отрицательной реакции отобранной пробы на наличие в смеси нитрозофенола (реакция Либермана на нитрозогруппу) реакционную массу фильтруют от катализатора, спиртовый растворитель отгоняют под вакуумом.
40 Водный остаток охлаждают до 10-15°C. И перемешивают при этой температуре 0.5-1.0 час. Выпавший осадок парацетамола отфильтровывают, промывают 10-15 мл ледяной воды и сушат. После высушивания получают 2.00 г (82% от теории). Т.пл. 169-171°C (Т.пл. лит. 170-172°C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.98 (с, 3H, CH_3), 6.62 (д, 2H, $J=4.5$ Гц), 7.30 (д, 2H, $J=4.5$ Гц), 8.86 (с, 1H, NH), 9.47 (с, 1H, OH).

45 Для получения фармакопейного парацетамола перекристаллизовывают полученный продукт из дистиллированной воды с добавлением 0.1 г активированного угля. Получают 1.59 г (66%) парацетамола, соответствующего требованиям Государственной фармакопеи. В случае отрицательного анализа кристаллов на цветность проводят

дополнительную кристаллизацию с добавлением гидросульфита натрия для осветления из расчета 0.001 г на 1 г парацетамола.

Пример 5. Получение п-ацетиламинофенола с использованием катализатора Ni-Re

В металлический реактор емкостью 1 л, снабженный перемешивающим устройством, гильзой для термометра, манометром, газоподводящими трубками и рубашкой, подключенной к водяному термостату для нагрева и охлаждения реакционной массы, загружают 2.0 г (16.2 ммоль) п-нитрозофенола в 100 мл этанола (или изопропанола), 0.2 г Ni-Re, 3,3 г (32.4 ммоль) уксусного ангидрида, 10 мл воды. Реакционную смесь перемешивают под давлением водорода 2.0-4.0 атм водорода при температуре 60-70°C в течение 0.5-2.0 часов. При отрицательной реакции отобранной пробы на наличие в смеси нитрозофенола (реакция Либермана на нитрозогруппу) реакционную массу фильтруют от катализатора, спиртовый растворитель отгоняют под вакуумом. Водный остаток охлаждают до 10-15°C. И перемешивают при этой температуре 0.5-1.0 час. Выпавший осадок парацетамола отфильтровывают, промывают 10-15 мл ледяной воды и сушат. После высушивания получают 1.95 г (80% от теории).

Пример 6. Определение нитрозофенола в реакционной массе (реакция Либермана)

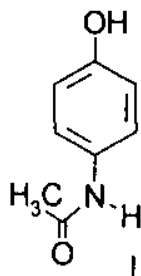
На часовое стекло пипеткой наносят 2 капли 20%-ного раствора резорцина в этаноле и 2 капли концентрированной серной кислоты. После перемешивания компонентов добавляют 1 каплю исследуемого раствора. Если в течение 1 минуты появляется бурое-фиолетовое окрашивание, переходящее в красно-малиновое, это подтверждает наличие в испытуемом растворе нитрозопроизводного. Отсутствие окрашивания указывает на отсутствие в растворе нитрозопроизводного.

Источники информации

1. Патент US 5221769 (1993); (A1).
2. Патент US 5932075 (1999); (A1).
3. Патент US 2004/138509 (2004); (A1).
4. Патент RU 2461543 (2011), (C1).
5. Патент RU 2495865 (2012), (C1).
6. Органические растворители. Издательство «Иностранной литературы». Москва 1958 г. Стр. 92, 145.
7. Химическая энциклопедия. Научное издательство «Большая Российская энциклопедия». Москва 1992 г. Том 3, стр. 275 (542).

Формула изобретения

Способ получения парацетамола формулы I



путем каталитического гидрирования п-нитрозофенола над катализаторами Pd/C или Ni-Re при 20-70°C, ацетилированием образующегося п-аминофенола и выделением целевого продукта, отличающийся тем, что процесс каталитического гидрирования проводят одновременно с процессом ацетилирования в присутствии уксусного ангидрида в водном этаноле или водном изопропанол.